Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie
Leiter: Professor Dr. med. W. Hilscher

Morphometrische Studie über die postnatale Entwicklung des Leydigzell-Systems des Menschen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Edith Brunecki, geb. Spieker

1984

LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0046

Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie

Leiter: Professor Dr. med. W. Hilscher

Morphometrische Studie über die postnatale Entwicklung des Leydigzell-Systems des Menschen

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Edith Brunecki geb. Snieker

1984

Referent: Prof.Dr.med. W. Hilscher

Korreferent: Prof.Dr.med. N. Hofmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof.Dr.med. A. Hopf

Referent:
gez.: Prof.Dr.med. W. Hilscher

Korreferent:
gez.: Prof.Dr.med. N. Hofmann

Inhaltsverzeichnis Seite

Einleitung 1

Material und Methodik 3

Tabelle 1 (Materialübersicht) 5

Resultate 6

Diskussion 8

I. Vergleich zwischen morphologisch und biochemisch erfaßten Daten 8

II. Vergleich des postnatal sich entwickelnden LZ-Systems beim Menschen und bei anderen Mammalia 10

Zusammenfassung 15

Literatur 16

Legenden 19

Einleitung

Die Annahme von Mancini et al. (1965), daß sich die kindlichen Gonaden während des Entwicklungsabschnittes zwischen der Geburt und der Pubertät in einem hormonellen Ruhezustand befänden, ist nach den Untersuchungen von Faiman und Winter (1971), Forest et al. (1973 a, b) und Bidlingmaier (1980) nicht mehr haltbar: Wie diese Arbeitsgruppen nachweisen konnten, steigen nach dem postnatal erfolgenden Abfall des plazentaren Gonadotropins HCG und der Oestrogene im Blut sowohl die hypophysären Gonadotropine als auch die Sexualhormone regelmäßig wieder an. Bidlingmaier interpretiert diese Befunde durch eine mit der Geburt endende Inhibierung der Hormonsekretion übergeordneter Zentren. Nach Kaplan und Grumbach (1976) soll in den ersten Lebensmonaten eine entscheidende Reifungsphase der hypothalamischen negativen Feedbackmechanismen stattfinden. Während dieser Phase soll die Empfindlichkeitsschwelle des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems gegenüber Steroiden sehr hoch sein, d.h. ein negativer Feedbackmechanismus ist zu dieser Zeit erst schwach ausgeprägt und funktioniert nur über hohe Steroidkonzentrationen. Die Folge davon ist, daß von der Hypophyse steigende Mengen an LH und FSH produziert werden und parallel zu den Gonadotropinwerten die Sexualsteroide im Plasma ansteigen. Bei den Säuglingen bzw. Kleinkindern wird vor allem eine unerwartet starke Erhöhung des Testosterons beobachtet. Maximale Spiegel, die bis in den unteren Normbereich des erwachsenen Mannes reichen, werden im 2. oder 3. Lebensmonat erreicht, danach erfolgt ein steiler Abfall der Werte, bis im 6. Lebensmonat die niederigen Normwerte der späteren Kindheit erreicht werden. Untersuchungen von Knorr (1967) und Winter et al. (1972 a, b) lassen darauf schließen, daß die vorübergehend hohen Testosteronkonzentrationen aus dem kindlichen Hoden stammen.Die Autoren zeigten, daß schon das infantile Leydig-Zellsystem auf Gonadotropinstimulation mit der Bildung von Testosteron reagiert. Einen Hinweis auf das morphologische Substrat der hohen Androgenkonzentrationen gaben Mancini et al. (1965), die betonten, daß trotz fortschreitender Degeneration des interstitiellen Gewebes noch mehrere Monate nach der Geburt voll entwickelte Leydigzellen nachweisbar seien.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Hormonstatus (Konzentration von Testosteron und Androstendion im Testis und Plasma, Cortisol im Plasma) verstorbener Säuglinge und Kleinkinder mit der Ausdehnung des Leydigzellsystems im Testis zu korrelieren. Die quantitative Hormonanalyse des betreffenden Untersuchungsmaterials erfolgte im Laboratorium der Kinderklinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinderspital***, die morphometrischen Untersuchungen wurden in der Abteilung für Experimentelle Pathologie des Medizinischen Institutes für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf im Rahmen eines DFG-Projektes im Schwerpunkt "Biologie und Klinik der Reproduktion" durchgeführt++++++.

*** Für die Überlassung des Materials sind wir Herrn Prof.Dr.med. Bidlingmaier sehr dankbar.

++++++ Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Material und Methodik

(1) Material

Testes von 41 Säuglingen und Kleinkindern, die im Alter von 29 bis zu 911 Tagen an "plötzlicher Todesursache " (plötzlicher Kindstod, Unfall) verstorben waren, wurden histologisch und morphometrisch untersucht. Das Untersuchungsmaterial wurde in zehn Gruppen (1-10) zusammengefaßt (Tabelle 1): Die Gruppen 1 - 6, d.s. die Altersbereiche zwischen den Monaten 1 - 1.5, 1.5 - 2.5, 2.5 - 3.5, 3.5 - 4.5, 4.5 - 5.5 sowie 5.5 - 6.5 enthalten die Testes von je fünf Säuglingen. Die Altersgruppen 7, 8 und 9 (Monate 6.5 - 7.5, 7.5 - 8.5 und 8.5 - 9.5) umfaßten jeweils den Testis eines Kleinkindes bzw. die Testes von vier und zwei Kleinkindern. Die Gruppe 10 von 9.5 und mehr Monaten setzt sich aus den Hoden von vier Kleinkindern zusammen. Für die histologische Beurteilung wurden willkürlich jeweils der linke oder rechte Testis entnommen. Die Testes wurden in Bouin´scher Lösung fixiert, longitudinal so geteilt, daß die Schnittführung genau durch das Rete testis gelegt war, über die aufsteigende Alkoholreihe und Xylol entwässert und in Paraplast gebracht. Es wurden 5 µm dicke Schnitte von dem Bereich, in dem das Rete testis angeschnitten war, hergestellt. Von den Hämatoxilin/Eosin gefärbten Schnitten gelangte nur derjenige Schnitt zur Auswertung, der eine optimale Erhaltung der äußeren Kontur, d.h. optimalen Anschnitt des Rete-Bereiches und erhaltene Tunica albuginea, sowie keine Artefakte (Risse, Falten) zeigte.

(2) Morphologische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit dem Bildanalysesystem ASM (Analyse System manuell) der Firma Leitz. Die Flächen der Testes und ihrer verschiedenen Gewebeanteile (Fig.1) wurden mit Hilfe einer Zeicheneinrichtung auf ein Zeichenpult (280 x 250 mm) gespiegelt. Mit einem Zeichenstift wurden die zu messenden Strukturen umrandet. Die gesamte weitere Meßaufgabe einschließlich der Datenweiterverarbeitung erfolgte automatisch: die digitalisierten Koordinatenwerte wurden einer Auswerteeinheit zugeführt. Sie besteht aus einem frei programmierbaren Mikrocomputer und einem Interface zur Übernahme der Koordinaten bzw. zur Ausgabe der errechneten Meßwerte auf die

- 4 -

Anat. Institut Kiel

Anzeige- oder Datenausgabeeinheit. Zunächst wurde die Fläche des Gesamtorgans bzw. des Testis-Areals bestimmt (Vergrößerung 12.5fach). Die Messung des Rete-testis-Bereiches bzw. Rete-testis-Areals erfolgte bei 50facher Vergrößerung, ebenso die der Flächen des subtunicalen Bindegewebes bzw. des subtunicalen Bindegewebs-Areals und eines Testissectors bzw. Testis-Sector-Areals, das durch Aufbringen von Selbstklebestreifen im Parenchymbereich abgegrenzt wurde und jeweils mindestens 100 Keimstrangabschnitte bzw. "Tubulusabschnitte" enthielt. Die Fläche der Testissepten bzw. das Testis-Septen-Areal wurde bei 125facher Vergrößerung erfaßt. In allen aufgeführten Arealen wurde die Ausdehnung der von Leydigzellen = LZ eingenommenen Fläche bzw. des LZ-Areals bei 250x1.25facher Vergrößerung bestimmt. Die Erfassung der bindegewebigen Fläche bzw. des Interstitium-Areals zwischen den Keimsträngen bzw. "Tubuli" im Testis-Sector-Areal ergab sich durch Subtraktion der bei 250x1.25-facher Vergrößerung gemessenen Tubulusflächen bzw. des Tubulus-Areals plus des Testis-Septen-Areals vom Testis-Sector-Areal.

Tabelle 1

Gruppe 1	lfd.Nr.	Alter (Tage)	Gruppe 6	lfd.Nr.	Alter (Tage)
	1	29		26	172
	2	30		27	175
	3	35		28	176
	4	40		29	179
	5	43		30	192
Gruppe 2			Gruppe 7		
	6	50		31	215
	7	67			
	8	71	Gruppe 8		
	9	75		32	229
	10	76		33	239
				34	241
Gruppe 3				35	247
	11	79			
	12	83	Gruppe 9		
	13	83		36	256
	14	89		37	266
	15	90			
			Gruppe 10		
Gruppe 4				38	340
	16	109		39	726
	17	113		40	786
	18	114		41	911
	19	121			
	20	137			
Gruppe 5					
	21	144			
	22	145			
	23	158			
	24	161			
	25	162			

R e s u l t a t e

Fig.2 gibt den zeitlichen Verlauf der Werte für die Fläche der entfalteten LZ/Testis-Schnittfläche während des Zeitintervalls zwischen 1 Monat und 10 und mehr Monaten wieder. Die Werte für die Flächen sind in Form von Säulen dargestellt. Das Säulendiagramm zeigt, daß die Leydigzellen bis zum 3. Lebensmonat zunehmen und danach wieder abnehmen.

Die Figuren 3 und 4 geben den zeitlichen Verlauf des prozentualen Anteils der von LZ eingenommenen Fläche bzw. des LZ-Areals zwischen dem 1. Lebensmonat und 10 und mehr Monaten bezogen auf:

(1) die Gesamttestisfläche bzw. das Testis-Areal,

(2) die ausgemessenen Sectoren bzw. das Testis-Sector-Areal,

(3) die interstitiellen Zwickel bzw. das Interstitium-Areal,

(4) die Septulae des Testis bzw. das Testis-Septen-Areal,

(5) die subtunicale Region bzw. das subtunicale Bindegewebs-Areal

(6) das Rete testis bzw. das Rete-testis-Areal.

In Fig.3 sind die Mittelwerte und deren Vertrauensbereiche dargestellt, in Fig.4 ist der zeitliche Verlauf der Mittelwerte durch eine Kurve mit Anstieg und Abfall wiedergegeben. Das Kurvenmaximum ist durch eine Senkrechte hervorgehoben. Die prozentualen Anteile der LZ am Testis-Areal, am Testis-Sector-Areal, am Interstitium-Areal und am Testis-Septen-Areal steigen bis zum 3. Lebensmonat an und fallen dann wieder ab. Das Kurvenmaximum des LZ-Areals im subtunicalen Bindegewebs-Areal liegt im 4. Lebensmonat, das des LZ-Areals im Rete-testis-Areal im 1. Lebensmonat.

Figur 5 zeigt den Verlauf folgender Werte während des untersuchten Zeitintervalls zwischen 1 und 10 und mehr Monaten:

(1) für die Gesamtfläche der LZ in μm^2,

(2) für den Anteil des LZ-Areals am Testis-Areal in Promille,

(3) für den Testosteronspiegel im Testisgewebe in ng/g,

(4) für den Androstendionspiegel im Testisgewebe in ng/g,

(5) für den Testosteronspiegel im Plasma in ng/dl,

(6) für den Androstendionspiegel im Plasma in ng/dl,

(7) für den Cortisolspiegel im Plasma in µg/dl.

Die Säulendiagramme lassen erkennen, daß das absolute und relative LZ-Areal bis zum 3.-4. Lebensmonat zunehmen und danach wieder abfallen, daß der Testosteron- und Androstendionspiegel im Testisgewebe vom 1. Monat an abfallen, daß dies auch für den Testosteronspiegel im Plasma, aber nicht für den Androstendionspiegel im Plasma gilt und daß dieser sowie der Cortisolspiegel im Plasma nach einem anfänglichen Anstieg vom 1. zum 2. Lebensmonat und einem Abfall bis zum 4. Lebensmonat danach wieder ansteigen.

D i s k u s s i o n

I. Vergleich zwischen morphologisch und biochemisch erfaßten Daten

In den Figuren 6 - 11 werden die biochemisch bestimmten Mengen von Testosteron, Androstendion und Plasma-Cortisol (angegeben in µg/dl) korreliert mit den morphometrisch erfaßten Werten für die Ausdehnung des LZ-Areals (angegeben in 10 um), in Fig.12 und 13 die biochemisch bestimmten Daten über den Gehalt von Testis-Testosteron bzw. Testis-Androstendion (angegeben in ng/g) mit den Werten für Plasma-Testosteron bzw. Plasma-Androstendion (angegeben in ng/dl). Es geben wieder:
Fig.6 und 7 den Vergleich von Testis-Testosteron bzw. Plasma-Testosteron einerseits mit dem LZ-Areal andererseits,
Fig.8 und 9 den Vergleich von Testis-Androstendion bzw. Plasma-Androstendion einerseits mit dem LZ-Areal andererseits,
Fig.10 und 11 den Vergleich von Plasma-Cortisol einerseits mit dem LZ-Areal sowie dem im Rete-Testis-Bereich gelegenen LZ-Areal andererseits,
Fig.12 den Vergleich zwischen Testis-Testosteron und Plasma-Testosteron,
Fig.13 den Vergleich zwischen Testis-Androstendion und Plasma-Androstendion.

Die vorgenommenen Vergleiche zeigen, daß

(1) der Gehalt an Testis-Testosteron mit der Ausdehnung des LZ-Areals korreliert ($p = 0.036$; Fig.6),

(2) der Gehalt von Plasma-Testosteron mit der Ausdehnung des LZ-Areals korreliert ($p = 0.001$; Fig.6),

(3) der Gehalt von Testis-Androstendion mit der Ausdehnung des LZ-Areals korreliert ($p = 0.05$; Fig.8),

(4) der Gehalt von Plasma-Androstendion mit der Ausdehnung des LZ-Areals nicht korreliert (Fig.9),

(5) der Gehalt von Plasma-Cortisol mit der Ausdehnung des LZ-Areals negativ, allerdings statistisch nicht signifikant, korreliert ($p = 0.110$; Fig.10),

(6) der Gehalt von Plasma-Cortisol mit der Ausdehnung des im Rete-Testis-Bereiches gelegenen LZ-Areals trendmäßig negativ korreliert ($p = 0.084$; Fig.11),

(7) der Gehalt des Testis-Testosterons mit dem Gehalt des Plasma-Testosterons korreliert ($p = 0.001$; Fig.12).

(8) der Gehalt des Testis-Androstendions mit dem Gehalt des Plasma-Androstendions nicht korreliert ($p = 0.257$; Fig.13).

Aus dem Verlauf der in den Figuren 6 - 9 dargestellten Regressionsgeraden kann entnommen werden, daß die Menge des Testis-Testosterons und Plasmatestosterons mit der Ausdehnung des LZ-Systems korreliert, daß dies auch für das Testis-Androstendion gilt, nicht aber für das Plasma-Androstendion. Der im Säulendiagramm der Fig.5/6 wiedergegebene erneute Anstieg des Plasma-Androstendions ist offensichtlich nicht durch die Aktivität des LZ-Systems bedingt, wie ein Vergleich mit Fig.9 ergibt, sondern muß auf einen anderen Androstendion-Produzenten zurückgeführt werden, z.B. die Nebennierenrinde. Das gleiche gilt auch für den zweiten Anstieg des Cortisols, wie aus dem Vergleich zwischen dem Säulendiagramm in Fig.5/7 und dem Verlauf der Regressionsgeraden in Fig.10 geschlossen werden kann. Schließlich ergibt ein Vergleich zwischen Fig.11, in der die Menge des Plasma-Cortisols mit der Ausdehnung des im Rete-testis-Bereich gelegenen LZ-Areals korreliert wird, mit Fig.5/7, in der der zweite Anstieg des Plasma-Cortisols dargestellt wird, daß offensichtlich kein Zusammenhang zwischen diesem Zellmaterial und der Cortisolproduktion besteht. Unter der Voraussetzung, daß das Plasma-Cortisol von Nebennierenrindenzellen gebildet wird, ist dies ein Indiz dafür, daß es sich bei den im Rete-testis-Bereich gefundenen LZ auch tatsächlich um solche handelt und nicht um Nebennierenrindenzellen.

II. Vergleich des LZ-Systems beim Menschen und bei anderen Mammalia

Nach Neumann (1977) läuft die Sexualentwicklung und -differenzierung in vier Schritten ab:

Im ersten Schritt erfolgt mit der Vereinigung der beiden Gameten und der Bildung der Cygote die Festlegung des genetischen bzw. chromosomalen Geschlechts. Entsprechend dem genetischen Geschlecht entstehen aus den noch undifferenzierten Gonadenanlagen Ovarien oder Testes.

Das gonadale Geschlecht ist damit im zweiten Schritt festgelegt. Die genetische Information für die Differenzierung der Gonadenanlagen in Testes erfolgt über das H-Y-Antigen, das von einem Autosom kodiert und vom X- und Y-Chromosom reguliert werden soll (Müller, 1983): Im Testis entstehen die Stützzellen (Vorläufer der Sertolizellen), die "primitiven" Wandzellen (Vorläufer der Kanälchenwandzellen) sowie die fetalen bzw. intertubulären LZ.

Nach der Festlegung des gonadalen Geschlechts findet im dritten Schritt die somatische Geschlechtsdifferenzierung statt. Für die Entwicklung in ein typisch weibliches Genitale soll keine hormonelle Stimulation erforderlich sein. Für die Differenzierung in ein typisch männliches Genitale sind zwei Faktoren erforderlich:

(1) Androgene, die für die Ausbildung der männlichen Strukturen des inneren und äußeren Genitale verantwortlich sind: Aus den Wolffschen Gängen bilden sich die Ductus epididymides, deferentes und ejaculatores sowie die Vesiculae seminales; die Pars pelvina des Sinus urogenitalis entwickelt sich zum unteren Abschnitt der pars prostatica und der Pars membranacea der Harnröhre. Der Phallus bildet sich zum Corpus cavernosum penis um, die Geschlechtsfalten entwickeln sich zum Corpus spongiosum penis mit der Glans penis, die Geschlechtswülste zum Scrotum.

(2) Der sogenannte "Müllerian inhibiting factor" - MIF - , bei dem es sich um ein von den Stützzellen gebildetes Peptidhormon mit einem Molekulargewicht von etwa 100.000 handelt, das die Rückbildung der Müllerschen Gänge bewirkt.

Nach der Festlegung des somatischen Geschlechts erfolgt im vierten Schritt die psychische Geschlechtsdifferenzierung bzw. die Ausbildung des psychischen Geschlechts. Auch die Differenzierung des psychischen Geschlechts hängt davon ab, ob Androgene einwirken oder nicht. Im ersteren Fall wird das psychische Geschlechts männlich, im letzteren weiblich.

Die Produzenten der für die Schritte 3 und 4 der Differenzierung des männlichen Geschlechts so wichtigen Androgene sind die LZ. Nach den Untersuchungen von van Straaten und Wensing (1978) am Schwein sowie von Passia et al. (1978) an der Ratte hat es sich als vorteilhaft erwiesen, zwischen einem fetal entstehenden intertubulär gelegenen LZ-System und einem postnatal entstehenden peritubulär orientierten LZ-System zu unterscheiden. Beide LZ-Systeme haben eine unterschiedliche Funktion:
Das fetal entstehende intertubulär gelegene LZ-System stimuliert, wie bereits ausgeführt, die Schritte 3 und 4 der Differenzierung des männlichen Geschlechts. Das postnatal entstehende peritubuläre LZ-System hat dagegen neben der Aufrechterhaltung des "männlichen Status" auch eine rein lokale Funktion: Durch Androgene, zur Hauptsache Testosteron, kommt es zur Stimulierung der hochgradig Testosteron-sensiblen pachytänen Spermatocyten (Russell und Clermont, 1977), wodurch diese veranlaßt werden, den Endabschnitt des Pachytänstadiums, das Diplotän- und Diakinesestadium und schließlich die beiden Reifeteilungen zu durchlaufen. Besteht ein lokaler Androgenmangel, so kommt es zur Regression der pachytänen Spermatocyten (Russell und Clermont, 1977). Beim Menschen äußert sich dies in einer Blähung und anschließenden Caryorhexis der pachytänen Spermatocytenkerne: die betroffenen Zellen gehen zugrunde, die Spermatogenese sistiert: Man spricht von einem Spermatogenesestop in Höhe der pachytänen Spermatocyten (Hilscher, 1983).
Wie Holstein, Wartenberg und Vossmeyer (1971) aufgrund von Untersuchungen an menschlichen Embryonen und Feten der 7. - 22. Schwangerschaftswoche zeigen konnten, weisen die fetalen bzw. intertubulären LZ zwischen der 7. - 12. Schwangerschaftswoche eine elektronenmikroskopisch faßbare auffällige Differenzierung ihres endoplasmatischen Retikulums auf. Dieses erfährt in der 12.

Schwangerschaftswoche eine starke Entfaltung und verdrängt alle Zellorganellen weitgehend. Ein derart "hochentwickeltes" endoplasmatisches Retikulum konnte weder in den Leydigzellen Erwachsener, noch in den LZ adulter Individuen anderer Säugerspecies nachgewiesen werden.

Wie Schenck (1980) ausführt, beginnt der Testis während der 8. Schwangerschaftswoche unter dem Einfluß von HCG Testosteron zu sezernieren. Die Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Achse arbeitet autonom bis zur 22. - 24. Schwangerschaftswoche, d.h., sie scheint nicht durch Steroide hemmbar zu sein. Während der zweiten Hälfte der Fetalzeit entwickelt sich langsam der negative Feedback-Mechanismus. Wie Schenck (1980) weiter berichtet, werden während der perinatalen Periode die höchsten Testosteronkonzentrationen während des gesamten präpuberalen Lebens gemessen. Diese werden durch Stimulation vom Hypothalamus- Hypophysenvorderlappen-System verursacht, das eine hohe Empfindlichkeitsschwelle gegenüber Steroiden besitzt, worauf im Kapitel Einleitung bereits hingewiesen wurde. Die geringe Empfindlichkeit dieses Systems nimmt nach 3 Monaten langsam wieder zu, wie Schenck (1980) weiter ausführt, ein Befund, der mit den in dieser Arbeit bestimmten Daten und mit den biochemisch gewonnenen Werten von Bidlingmaier übereinstimmt.

Auf den ersten Blick scheinen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse über das Verhalten des LZ-Systems des Menschen in der Zeit nach der Geburt mit den Befunden am Schwein (van Straaten und Wensing, 1978) und an der Ratte (Passia et al., 1979; Ziegler et al., 1983) übereinzustimmen. Wie u.a. kombinierte enzymhistochemische und morphometrische Untersuchungen von Quante et al. (1978) sowie von Ziegler et al. (1983) ergaben, wird das intertubuläre LZ-System der Ratte zwischen dem 16. und 17. Fetaltag Steroid-3ß-ol-Dehydrogenase-positiv. Die aktive Schwärzungskurve, die den Prozentsatz der reagierenden "aktiven" Areale an der Gesamttestisfläche angibt, steigt zunächst bis zum 18./19. Fetaltag an, um dann stetig abzusinken. Eine vollständige Regression des LZ-Systems erfolgt jedoch nicht. Die Abnahme ist nur relativ und wird dadurch verursacht, daß die übrigen somatischen Zellen, zur Hauptsache die Stützzellen und "primitiven" Wandzellen, stark proliferieren. Durch diesen Proliferationsprozess bedingt, kommt es

zum Längenwachstum der Kanälchen und damit zu einer generellen Vergrößerung des Testis. Bei diesem Wachstumsprozess wird das intertubuläre LZ-System auseinandergezogen. Die großen Komplexe weichen allmählich auseinander, so daß viele kleinere LZ-Areale gebildet werden.

Wie Goslar et al. (1980) sowie Passia et al. (1979) bei der Ratte nachweisen konnten, beginnt das peritubuläre LZ-System um den 15./16. Postnataltag Steroid-3ß-ol-Dehydrogenase-positiv zu werden. Es kommt dann zu einer raschen Zunahme von peritubulären LZ-Komplexen. Man kann mithin bei der Ratte zwei Anstiege in der Ausdehnung Steroid-3ß-ol-Dehydrogenase-positiver LZ-Komplexe unterscheiden. Der 1. Anstieg betrifft die fetal angelegten, intertubulären, der 2. Anstieg die postnatal angelegten, peritubulären Komplexe. Im Gegensatz dazu müssen beim Menschen mindestens 3 Anstiege vorliegen, die durch eine Zunahme des LZ-Areals und eine Steigerung der Androgensynthese charakterisiert sind: Wie bei der Ratte ist der 1. Anstieg durch eine Zunahme des fetal angelegten LZ-Systems bedingt, über dessen Entwicklung Holstein, Wartenberg und Vossmeyer (1971) berichteten. Danach kommt es im Gegensatz zur Ratte zu einer eindeutigen LZ-Regression, wie sie schon von Stieve (1930) in den Abbildungen 18, 19 und 25 (Figuren 14, 15 und 16) dokumentiert wurde. Offensichtlich erfolgt dann nach der Geburt ein weiterer Anstieg, der nach den vorliegenden Untersuchungen um den 3.-4. Lebensmonat beendet ist (Figuren 2 und 3). Danach kommt es zu einem erneuten Abfall. Während der Pubertät findet dann ein dritter Anstieg statt, der dem durch die Zunahme der peritubulären LZ-Komplexe bedingten 2. Anstieg der Ratte entsprechen dürfte.
Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete postnatale Anstieg und Abfall des menschlichen LZ-Systems während des untersuchten Zeitintervalls vom 1. Monat bis zu den Lebensmonaten 10-30 scheint demnach mit den bei der Ratte erhobenen Befunden nicht übereinzustimmen. Möglicherweise fallen aber der 2. und der 3. Anstieg des LZ-Systems beim Menschen mit dem 2. Anstieg bei der Ratte zusammen. Wie Hilscher (1981) hervorhebt, kommt es bei der Ratte von der Mitose der T-1-Prospermatogonien an (durch die die eigentliche Spermatogenese eingeleitet wird) sofort zu einer

exzessiven kontinuierlichen Proliferation der Geschlechtszellen, die schon sehr bald (um den 48. bis 60. Postnataltag) zum Auftreten reifer Spermatozoen führt. Beim Menschen findet sich zwar im Kindesalter auch eine allmähliche Vermehrung der Geschlechtszellen, die aber der raschen Zunahme im Erwachsenenalter und der sehr raschen Proliferation bei der immaturen Ratte nicht vergleichbar ist. Außerdem werden beim Menschen während des Kindesalters keine pachytänen Spermatocyten und deren kontinuierliche Weiterentwicklung benötigt, die bei der Ratte die Voraussetzung für die zwischen 48. und 60. Postnataltag beginnende Fertilität darstellen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde in den Testes von Säuglingen und Kleinkindern die von den Leydigzellen - LZ - eingenommene Testisfläche mit dem ASM-Gerät der Firma Leitz gemessen und die so gemessene "absolute LZ-Fläche" in Relation zur restlichen Testisfläche gebracht, d.h. die "relative LZFläche" bestimmt.
Die morphometrischen Untersuchungen ergaben, daß es nach der Geburt bis zum 3./4. Monat zu einer Zunahme der absoluten und relativen LZ-Fläche kommt und danach wieder zu einer Abnahme. Mit dieser Evolution und Involution des LZ-Systems geht eine Zunahme von Testosteron und Androstendion im Testis und eine Zunahme von Testosteron im Plasma einher, wie ein Vergleich mit den entsprechenden biochemisch gewonnenen Daten von Bidlingmaier zeigt.
Die erhobenen Befunde lassen sich z.Zt. nicht mit Befunden am LZ-System anderer Mammalia, wie z.B. der Ratte, in Einklang bringen.

L i t e r a t u r

Bidlingmaier, F.:
Geschlechtsunterschiede der Sekretion von Gonadotropinen und Sexualhormonen im Säuglings- und Kleinkindesalter.
Fortschritte der Medizin 98: 235-238 (1980).

Faiman, C., Winter, J.S.D.:
Sex differences in gonadotropin concentration in infancy.
Nature 232: 130, (1971).

Forest, M.G., Cathiard, A.M., Bertrand, J.A.:
Total and unbound testosterone levels in the newborn and in normal and hypogonadal children: Use of a sensitive radioimmunoassay for testosterone.
J. Clin. Endocrinol. 37: 148-151 (1973).

Forest, M.G., Cathiard, A.M., Bertrand, J.A.:
Evidence of testicular activity in early infancy.
J. Clin. Endocrinol. 37: 148-151 (1973).

Goslar, H.G., Passia, D., Hilscher, W., Hilscher, B.:
Enzymhistochemische Untersuchungen zur Kinetik des inter- und peritubulären Leydigzell-Systems der Ratte.
Acta histochemica, Suppl.-Band XXI: 243-246 (1980).

Hilscher, B.:
Spermatogoniogenesis, an interacting proliferation process between stem cell spermatogonia and differentiating spermatogonia.
In: Stem cells in spermatogenesis (Eds. C. Schirren und A.F. Holstein).
Fortschritte der Andrologie 7: 46-57 (1981).

Hilscher, W.:
Störungen der Spermatogenese des Menschen und ihre Bedeutung für die Spermatozoenmorphologie.
Veterinär-Humanmedizinische Tagung am 17. und 18.2.1983 in München. Vortrag.

Holstein, A.F., Wartenberg, H., Vossmeyer, J.:
Zur Cytologie der pränatalen Gonadenentwicklung beim Menschen. III. Die Entwicklung der Leydigzellen im Hoden von Embryonen und Feten.
A. Anat. Entwicklungsgesch. 135: 43-66 (1971).

Kaplan, S.L., Grumbach, M.M.:
The ontogenesis of human foetal hormons. II. Luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH).
Acta Endocr. (Copenh.) 81:808-829 (1976).

Knorr, D.:
Über die Ausscheidung von freiem und glucuronsäuregebundenem Testosteron im Kindes- und Reifungsalter.
Acta Endocr. (Copenh.) 54: 215-226 (1967).

Mancini, R.E., Rosemberg, E., Cullen, M. Lavieri, J.C., Vilar, O. Bergada, C. Andrade, J.A.:
Cryptorchid and scrotal human testes. I. Cytological, cytochemical and quantitative studies.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 927-942 (1965).

Müller, U.:
Genetics of H-Y antigen and its gonad-specific receptor.
In: Problems of the Keimbahn (Ed. W. Hilscher). Biblthca anat., 24: 111-118 (Karger, Basel 1983).

Neumann, F.:
Hormonale Regulation der Sexualdifferenzierung bei Säugetieren.
In : Vorlesungsreihe Schering, Heft 3, Berlin/Bergkamen: Pharma-Forschung der Schering AG (1977).

Passia, D., Hahner, J., Hilscher, B., Hilscher, W.:
Enzymhistochemische Untersuchungen an dem inter- und peritubulären Leydigzellsystem der Ratte.
Verh. Anat. Ges. 73: 699-700 (1979).

Quante, W., Passia, D., Hilscher,W.:
Bestimmung der Steroid-3ß-ol-Dehydrogenase im Leydigzellsystem der Ratte durch den Digiscan-Phasen-Integrator.
Veterinär-Humanmedizinische Tagung in Gießen 1978.

Russell, L.D., Clermont, Y.:
Degeneration of germ cells in normal, hypophysectomized and hormone treated hypophysectomized rats.
Anat. Rec. 187: 347-366 (1977).

Schenck, B.:
Endokrine Regulation der Hodenfunktion.
Therapiewoche 30: 239-259 (1980).

Stieve, H.
Männliche Genitalorgane.
In: v. Möllendorff, Anatomie des Menschen, Vol. II, pp. 1-399 (Springer, Berlin 1930).

Straaten, H.W.M. van, Wensing, C.J.G.:
Leydig cell development in testis of the pig.
Biol. Reprod. 18: 86-93 (1978).

Winter, J.S.D., Faiman, C.
Pituitary-gonadal relations in male children and adolescents.
Pediat. Res. 6: 126-135 (1972 a,b)2100.

Winter, J.S.D., Taraska, S., Faiman,C.:
The hormonal response to HCG stimulation in male children and adolescents.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 34: 348-353 (1972).

Ziegler, H.-G., Haider, S.G., Passia, D., Hilscher, W.:
Enzymehistochemical and morphometrical studies on Δ^5 -3ß-hydroxisteroid-dehydrogenase during the fetal and neonatal development of rat Leydig cells.
andrologia 15: 00-00 (1983) - in press -.

L e g e n d e n :

Fig.1 Testisschnittfläche mit den in Material und Methodik, (2) Morphologische Auswertung, gemessenen Strukturen:
Es bedeuten:
R-t-A das Rete-testis-Areal,
s-B-A das subtunicale Bindegewebs-Areal,
T-Sec-A das Testis-Sector-Areal,
T-S-A das Testis-Septen-Areal.
Die der Fig.1 zugrundeliegende Abbildung stammt aus Stieve (1930).

Die Figuren 2 - 5 sind im Kapitel Resultate (Seite 4) eingehend beschrieben. Dabei sind in den Figuren 2, 4 und 5 jeweils die arithmetischen Mittelwerte und deren 95 - % - Vertrauensbereiche dargestellt.
Die Figur 3 enthält Kurven, in denen die arithmetischen Mittelwerte verbunden sind und die maximale Entwicklung, die in den verschiedenen Arealen zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfindet, durch eine Senkrechte hervorgehoben ist.

Die Figuren 6 - 13 sind im Anfangsabschnitt des Kapitels Diskussion (Seite 5) eingehend beschrieben.

Fig.14 Testis eines Keimlings von 96 mm Scheitelsteißlänge. Zustand stärkster Entwicklung der LZ. Aus Stieve, 1930, Bild 18.

Fig.15 Testis eines Keimlings von 140 mm Scheitelsteißlänge. Aus Stieve, 1930, Bild 19.

Fig.16 Testis eines 50 cm langen gesunden Knaben (Kind wurde wegen zu engen Beckens der Mutter zerstückelt). Der Hoden enthält sehr wenig Zwischengewebe. Aus Stieve, 1930, Bild 25.

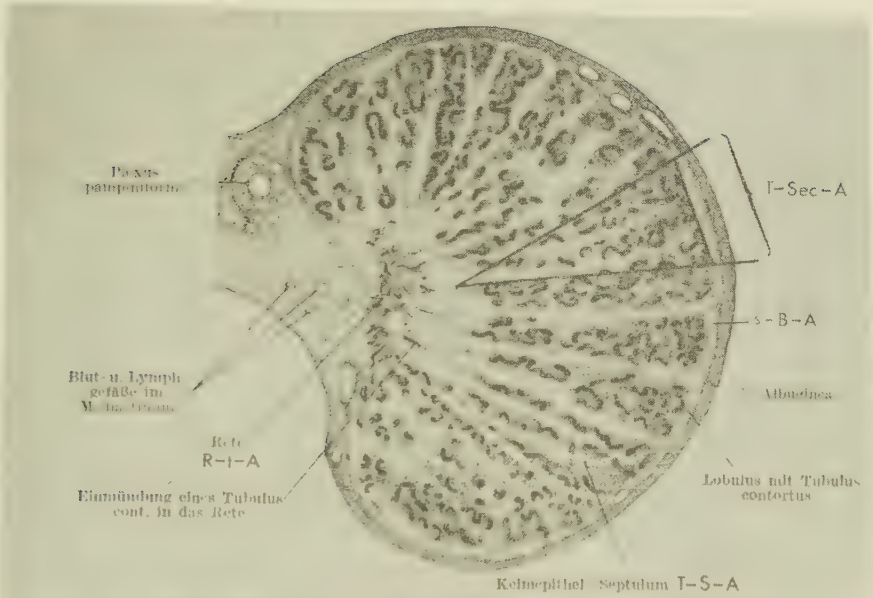

Abb. 21. Sagittalschnitt durch den linken Hoden eines Neugeborenen. Fixiert in Sublimat-Eisessig, Paraffin 10 μ, Hämatoxylin-HEIDENHAIN-Chromotrop 2 R; Vergrößerung 15fach.

Fig.1

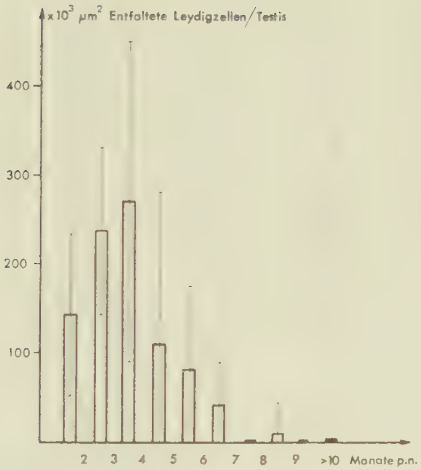
x10³ µm² Entfaltete Leydigzellen/Testis
400
300
200
100
2
3
4
5
6
7
8
9
>10 Monate p.n.

Fig. 2

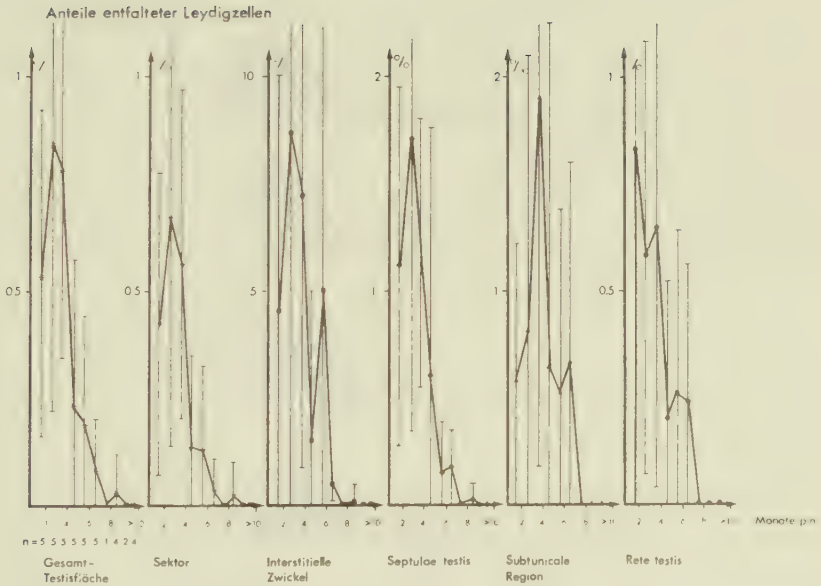
Anteile entfalteter Leydigzellen
%
1
0.5
10
5
2
Monate p.n.
n = 5 5 5 5 5 5 1 4 2 4
Gesamt-Testisfläche
Sektor
Interstitielle Zwickel
Septulae testis
Subtunicale Region
Rete testis

Fig. 3

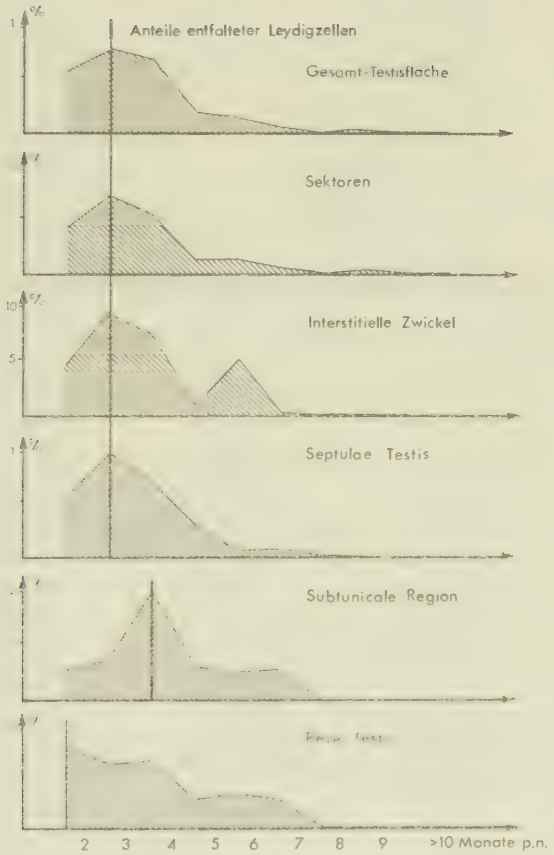
Anteile entfalteter Leydigzellen
Gesamt-Testisflache
Sektoren
Interstitielle Zwickel
Septulae Testis
Subtunicale Region
2 3 4 5 6 7 8 9 >10 Monate p.n.

Fig.4

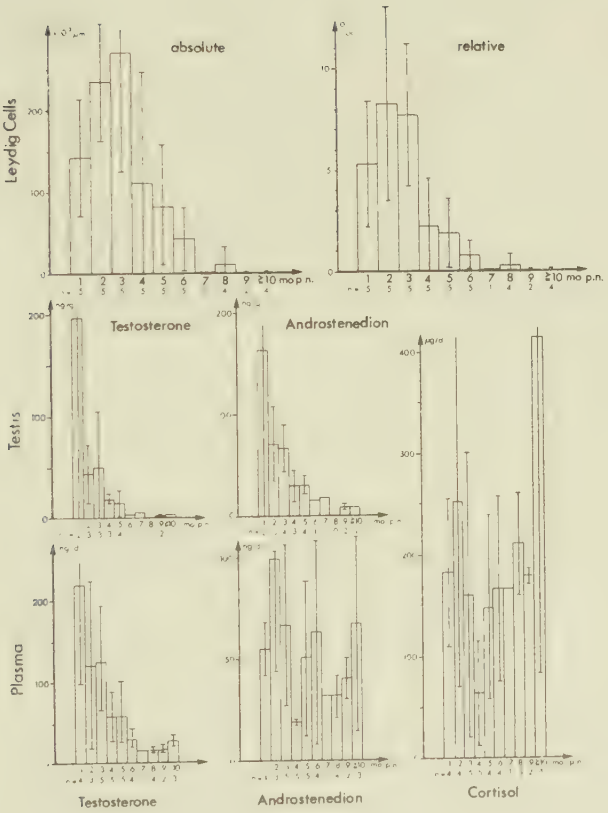
Leydig Cells
absolute
relative
1 2 3 4 5 6 7 8 9 ≥10 mo p.n.
Testis
Testosterone
Androstenedion
Plasma
Testosterone
Androstenedion
Cortisol

Fig. 5

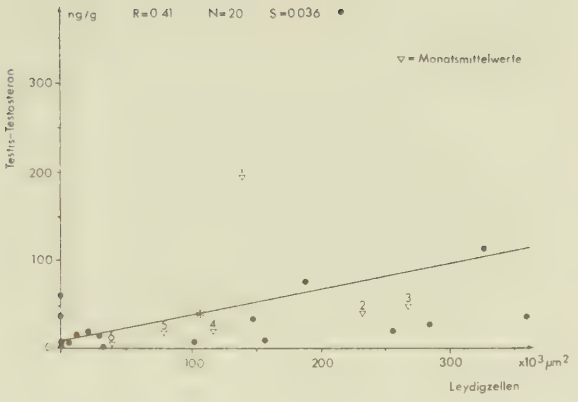
ng/g
R=0.41
N=20
S=0.036
▽ = Monatsmittelwerte
Testis-Testosteron
300
200
100
100
200
300
x10³ µm²
Leydigzellen

Fig. 6

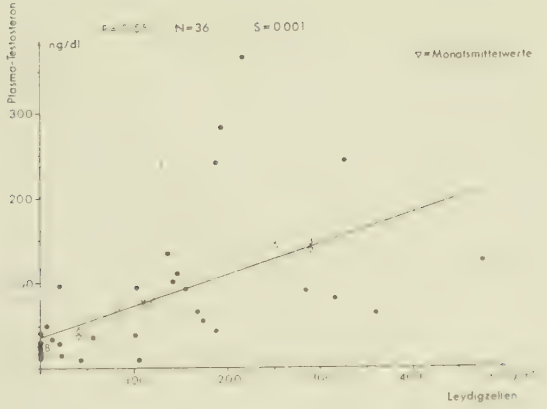
N=36
S=0.001
ng/dl
▽=Monatsmittelwerte
Plasma-Testosteron
300
200
Leydigzellen

Fig. 7

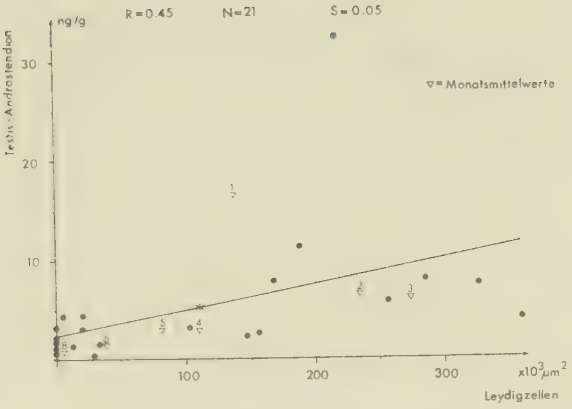
R = 0.45
N = 21
S = 0.05
ng/g
Testis-Androstendion
30
20
10
▽ = Monatsmittelwerte
100
200
300
x10³µm²
Leydigzellen

Fig. 8

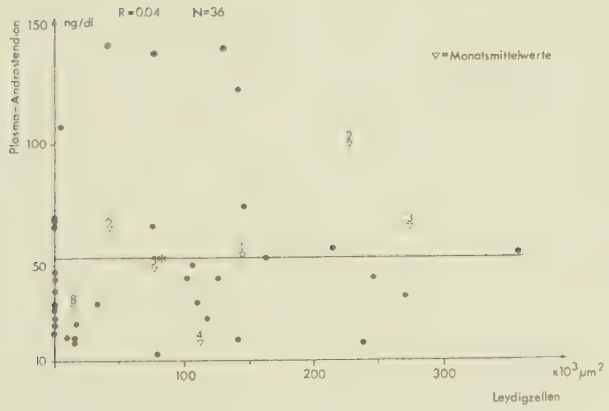
R = 0.04
N = 36
ng/dl
Plasma-Androstendion
150
100
50
10
▽ = Monatsmittelwerte
100
200
300
x10³µm²
Leydigzellen

Fig. 9

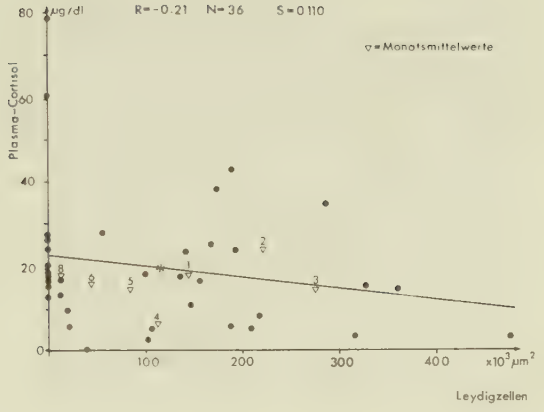
80 µg/dl
R = -0.21 N = 36 S = 0.110
▽ = Monatsmittelwerte
Plasma-Cortisol
60
40
20
0
100
200
300
400
x10³ µm²
Leydigzellen

Fig. 10

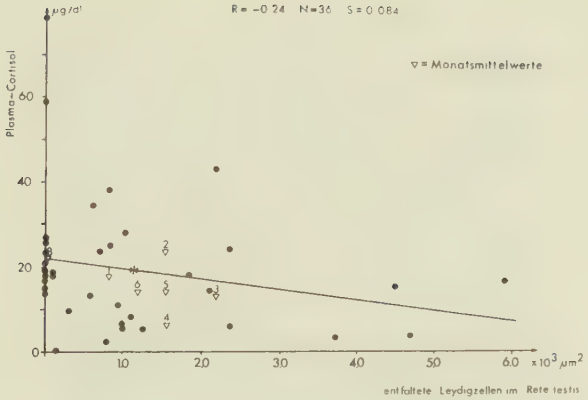
µg/dl
R = -0.24 N = 36 S = 0.084
▽ = Monatsmittelwerte
Plasma-Cortisol
60
40
20
0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
x10³ µm²
entfaltete Leydigzellen im Rete testis

Fig. 11

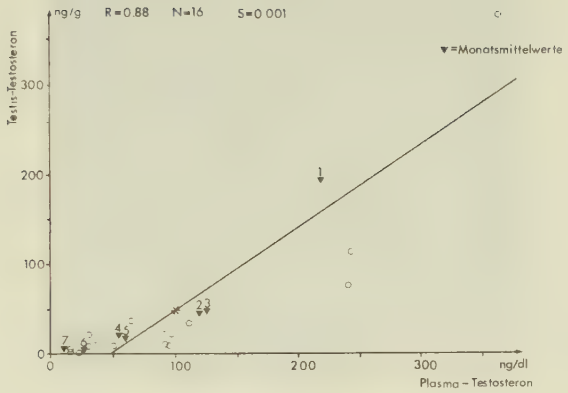
ng/g R=0.88 N=16 S=0.001
▼=Monatsmittelwerte
Testis-Testosteron
300
200
100
0
100
200
300
ng/dl
Plasma – Testosteron

Fig. 12

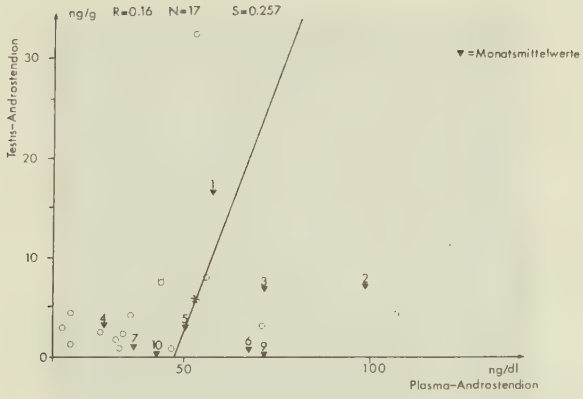
ng/g R=0.16 N=17 S=0.257
▼=Monatsmittelwerte
Testis-Androstendion
30
20
10
0
50
100
ng/dl
Plasma-Androstendion

Fig. 13

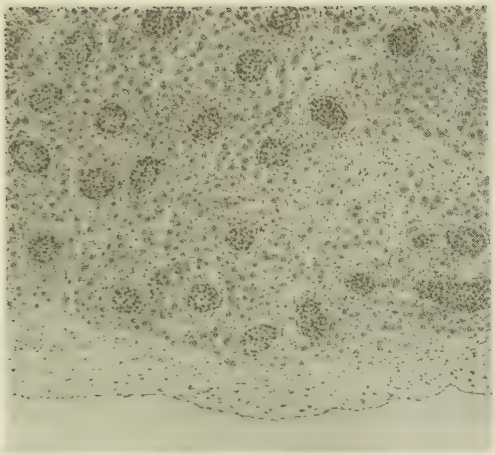

Fig.14

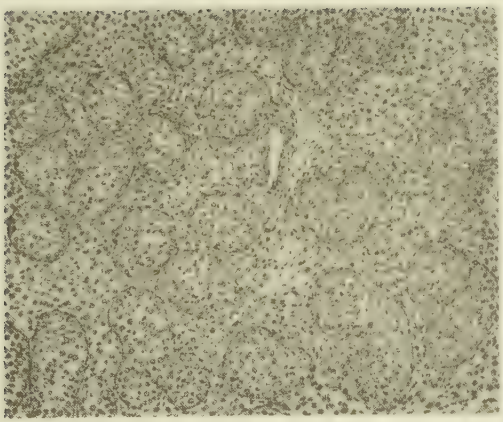

Fig.15

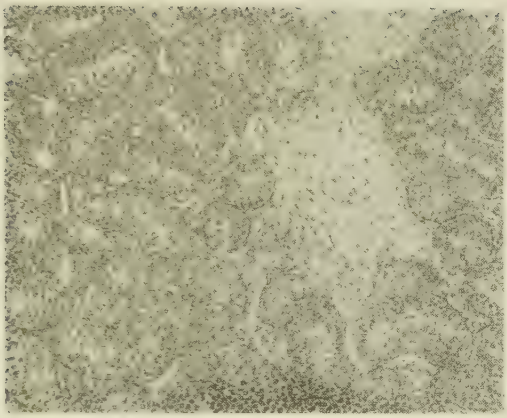

Fig.16

All denen, die das Zustandekommen dieser Arbeit
mit ermöglicht haben, danke ich herzlich,
insbesondere Herrn Prof. Dr. med. W. Hilscher
für die Bereitstellung des Themas,
Herrn Prof. Dr. med. H.-W. Schlipköter für die
mir zur Verfügung gestellten Arbeitsmöglichkeiten
im Institut,
nochmals Herrn Prof. Dr. med. Bidlingmaier für die
Überlassung des Untersuchungsmaterials und
nicht zuletzt Frau B. Hilscher für ihre freundlichen
Auskünfte zur morphometrischen Auswertung.

L e b e n s l a u f

Am 17.11.1955 wurde ich als Tochter des Bauingenieurs Josef Spieker und seiner Frau Theresia, geb. Stuhldreier, in Oberhausen-Sterkrade geboren.

Zu Ostern 1962 wurde ich dort eingeschult.

Von 1966 an besuchte ich das dortige Neusprachliche Gymnasium, wo ich 1974 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1974/75 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf auf.

Im Wintersemester 1975/76 immatrikulierte ich mich dort zusätzlich im Fach Philosophie.

Im August 1976 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung,
im August 1977 den Ersten Abschnitt,
im März 1980 den Zweiten Abschnitt und
im April/Mai 1981 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Am 25.5.1981 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Vom 01.06.1982 an arbeitete ich in der Havelklinik in Berlin als Ärztin.

Seit dem 01.01.1983 bin ich als Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten am Universitätsklinikum Charlottenburg angestellt.

Am 02.12.1983 heiratete ich meinen Mann Andrzej Brunecki.

Am 24.04.1984 kam meine Tochter Cora-Felicia zur Welt.

Düsseldorf, im September 1984

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606